

**PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION**

**Patent number:** JP5043457  
**Publication date:** 1993-02-23  
**Inventor:** KAWAGUCHI SUMIKO; NAKAGAWA MICHIIYA;  
FUKUDA MUTSUMI  
**Applicant:** SEKISUI CHEMICAL CO LTD  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/34; A61K47/12; A61K9/70  
- **european:**  
**Application number:** JP19910199362 19910808  
**Priority number(s):** JP19910199362 19910808

**Abstract of JP5043457**

**PURPOSE:** To provide a percutaneously absorbable preparation permitting to percutaneously absorb a sufficient amount of a medicine for generating a prescribed ISDN medicinal effect and reducing the irritation of skin by an absorption-accelerating agent as much as possible. **CONSTITUTION:** In a percutaneously absorbable preparation comprising an adhesive layer containing an adhesive base agent, isoborbide nitrate and an absorption-accelerating agent held on a support, the agent is characterized by employing lactic acid as the absorption-accelerating agent.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

15f

Re. 8.8.91

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-43457

(43)公開日 平成5年(1993)2月23日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/34	A B S	7252-4C		
9/70	3 4 1	7038-4C		
	3 6 3	7038-4C		
47/12	E	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 7 頁)

(21)出願番号	特願平3-199362	(71)出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22)出願日	平成3年(1991)8月8日	(72)発明者	川口 須美子 大阪府茨木市中総持寺町14番4号
		(72)発明者	中川 道也 大阪府三島郡島本町青葉3丁目12番2号
		(72)発明者	福田 睦 大阪府三島郡島本町青葉3丁目2番8号

(54)【発明の名称】 経皮吸収製剤

(57)【要約】

【目的】 所期の I S D N 薬効を発現させるに充分な量の薬物を経皮吸収せしめることができると共に、吸収促進剤による皮膚の刺激を可及的に低減した経皮吸収製剤を提供する。

【構成】 粘着性基剤、硝酸イソソルビドおよび吸収促進剤を含有する貼付層を支持体上に保持してなる経皮吸収製剤において、吸収促進剤として乳酸を用いることを特徴とする経皮吸収製剤である。

#### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 粘着性基剤、硝酸イソソルビドおよび吸収促進剤を含有する貼付層を支持体上に保持してなる経皮吸収製剤において、吸収促進剤として乳酸を用いることを特徴とする経皮吸収製剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、皮膚や粘膜のような生体膜に貼付して所要の薬物を生体膜を経て体内循環系へ投与するのに用いる経皮吸収製剤に関し、より詳細には上記薬物として抗狭心症薬の1つである硝酸イソソルビド（以下これを「ISDN」と略記する）を含有する経皮吸収製剤に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】ISDNはニトログリセリンと共に狭心症の発作を抑制ないし予防するのに有効な薬物である。

【0003】一般に薬物の経口投与の場合には、胃または腸内のpH値、内容物の有無などの状態によって薬物の吸収性が左右されるため、薬物の吸収量を常に一定に保つことは困難であり、また一定量の薬物を長期間かけて徐々に投与することも難しい。ISDNの経口投与においても、吸収量が一定しないために時として急激な血中濃度の上昇により起立性貧血、頭痛などの副作用が生じることがある。また、ISDNは有効血中濃度の持続時間が短い薬物であるため、経口投与では夜間の発作を抑制ないし阻止できないこともある。そこで、これらの問題を解決するために、一定した有効血中濃度を長時間にわたって維持でき、しかも簡便性、機能性などの向上が期待できるなどの理由により、ISDNの経皮吸収製剤の開発が積極的に推進されている。

【0004】こうした観点から、例えば下記のごとき経皮吸収製剤が提案されている。

【0005】特開昭57-116011号公報には、薬物としてISDNまたは四硝酸ペンタエリスリトールを、ガラス転移温度 $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $-10^{\circ}\text{C}$ の常温で感圧接着性を有する重合体に含有させたテープ製剤が記載されている。

【0006】特開昭58-134020号公報には、アルキル基の炭素数が4～10のアクリル酸エステル85～99重量%とアクリル酸またはメタクリル酸1～15重量%とからなる共重合体とISDNを含む基剤層を開示している。

【0007】ところで、この種の経皮吸収製剤は、本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有する皮膚の角質層を経由して薬物を体内循環系へ投与するものであるため、所期の薬効を発現させるに充分な量の薬物を投与するのは必ずしも容易でなく、通常、該製剤の貼付面積を大きくしたり、基剤に吸収促進剤を加えて薬物の透過性を高めるなどの対策がとられている。

【0008】しかし、経皮吸収製剤は皮膚を刺激すると

いう副作用を有しているため、該製剤の貼付面積は可能な限り小さい方が好ましい。すなわち、該製剤を皮膚に貼付している期間中、皮膚表面には該製剤の貼付層が接しているため、その部分の皮膚は正常な作用、たとえば分泌、代謝、伸縮などを妨げられる上に、貼付層自体から常に刺激を受けることになる。その結果、皮膚の貼付部に紅斑が発生し、甚だしい場合には痂皮形成や浮腫形成が伴い、経皮吸収製剤の除去後も数日間続くことさえある。したがって、このような副作用を低減させるためには、経皮吸収製剤の貼付面積の縮小化が望まれる。

【0009】上記ように特定の吸収促進剤の添加によって薬物の皮膚への放出性を向上させることを企図した経皮吸収製剤として、下記のもの提案されている。

【0010】特開昭58-79918号公報には、アクリル系粘着剤にインドメタシンと吸収促進剤としてポリオキシエチレンアルキルエーテル類およびポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル類の群から選ばれた少なくとも一種を配合した消炎鎮痛貼付剤が記載されている。

【0011】特開昭64-56622号公報には、酸化エチレン付加モル数が20以下である酸化エチレン付加型非イオン界面活性剤を含有する経皮吸収促進剤組成物が記載されている。

【0012】特公表62-502965号公報には、アルキル基の炭素数が4～10の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを含むアクリル系ポリマーにニトログリセリンを20～45重量%含む感圧接着剤に、皮膚浸透強化剤として炭素数16～24の脂肪酸エステルを1～30重量%、およびグリセリンモノラウレート0.2～5重量%含む接着剤コーティング材料が記載されている。

##### 【0013】

【発明が解決しようとする課題】吸収促進剤は、粘着剤層からの薬物の放出性と薬物の経皮吸収性のいずれかあるいは両方を向上させる作用を果たす。ただし、粘着性基剤に吸収促進剤を配合した結果、粘着性が低下したり皮膚刺激性が高くなったりしてはならない。したがって、吸収促進剤としては、対象となる薬物、配合される粘着性基剤などを勘案して、最適のものを選定する必要がある。

【0014】上記従来技術の経皮吸収製剤において使用されている吸収促進剤は、いずれも、ISDNの皮膚透過促進作用が低いものであった。

【0015】また、吸収促進剤は、経皮吸収製剤を皮膚に貼付している期間中、皮膚に対して作用するものであるから、皮膚刺激を有するものであってはならない。

【0016】しかし、上記従来技術の経皮吸収製剤において使用されている吸収促進剤は、いずれも、経皮吸収促進効果はある程度認められるが、皮膚刺激が強いという難点を有している。

【0017】この発明の目的は、上記の如き実情に鑑み、所期のISDN薬効を発現させるに充分な量の薬物を経皮吸収せしめることができると共に、吸収促進剤による皮膚の刺激を可及的に低減した経皮吸収製剤を提供するにある。

【0018】

【課題を解決するための手段】この発明は、上記目的を達成すべく検討を重ねた結果、粘着性基剤、ISDNおよび吸収促進剤を含む貼付層と同層を保持した支持体とからなる2層系において、該吸収促進剤として特定の化合物を用いると、ISDNに対して特異的に経皮吸収促進効果を発揮してISDNの経皮透過性を向上させることができる上に、皮膚刺激がほとんどないという知見を得て完成せられたものである。

【0019】すなわち、この発明による経皮吸収製剤は、粘着性基剤、ISDNおよび吸収促進剤を含有する貼付層を支持体上に保持してなる経皮吸収製剤において、吸収促進剤として乳酸を用いることを特徴とするものである。

【0020】以下、この発明による貼付剤の構成成分および製造法について詳述する。

【0021】a) 粘着性基剤

この発明による経皮吸収製剤の粘着性基剤は、ISDNを飽和溶解度1%程度以上で溶解することができ、かつ、常温で皮膚ないし粘膜に対し長時間固着し得る感圧接着性を有する一般的な粘着剤組成からなるものであれば、特に限定されない。好ましい粘着性基剤としては、アクリル系粘着剤からなる基剤、ゴム系粘着剤からなる基剤、シリコン系粘着剤からなる基剤などが例示される。

【0022】アクリル系粘着剤としては、特に、炭素数1~18、特に好ましくは4~18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られる(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単独重合体または共重合体および/または上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

【0023】上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが例示される。

【0024】上記官能性モノマーの例としては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、

アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどのヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートが例示される。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの $\alpha$ - $\beta$ 不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸；フマル酸；クロトン酸などが例示される。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の(共)重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテルメチロール(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノエチルアクリレート、ビニルピロリドンなどが例示される。

【0025】上記以外の共重合性モノマーとしては、酢酸ビニル、ビニルアルコール、スチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなども使用できる。粘着剤中には(メタ)アクリル酸アルキルエステルが(共)重合成分として50重量%以上含有されることが好ましい。

【0026】アクリル系粘着剤にはさらに必要に応じて多官能性モノマーが加えられ、他のモノマー成分と共重合される。この多官能性モノマーの添加により、生成する重合体間にごくわずかに架橋が生じ、それにより粘着剤の内部凝集力が増大する。そのため貼付された皮膚の性状や発汗量にほとんど無関係に貼付剤剥離時のいわゆる糊残り現象がほぼ解消せられる。しかも、この多官能性モノマーの添加は薬物の放出性や低皮膚刺激性には何ら悪影響を与えない。このような多官能性モノマーとしては、たとえば、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレートなどが例示されるが、これに限定されない。より具体的には、ヘキサメチレングリコールやオクタメチレングリコールなどのポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレートやグリセリントリ(メタ)アクリレートなどのトリ(メタ)アクリレート；およびペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレートなどのテトラ(メタ)アクリレートが例示される。これら多官能性モノマーは2種以上を組み合わせる全モノマー中に0.005~0.5重量%の割合で使用される。多官能性モノマーの使用量が0.005重

量%未満であると、架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、また0.5重量%を超えると重合により得られる粘着剤がゲル化を起こし易く、ISDNの拡散・放出にも影響が現われる。また必要に応じてロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂などの粘着性付与剤を添加してもよい。

【0027】アクリル系粘着剤を調製するには、通常、重合開始剤の存在下に所要のモノマーの溶液重合を行なう。ただし、重合形態はこれに限定されない。また重合反応条件は主としてモノマーの種類により適宜選定される。

【0028】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレン-ブロック共重合体、ポリイソブレン、ポリブテン、ポリイソブチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体などのゴム弾性体100重量部に、たとえばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂などの粘着性付与剤を20~200重量部、および必要に応じて、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレートなどの軟化剤；酸化チタンなどの充填剤；ブチルヒドロキシトルエンなどの老化防止剤などを適量添加してなるものが使用される。

【0029】シリコン系粘着剤としては、ポリジメチルシロキサンなどを主成分とするものが使用される。

【0030】上記粘着剤中には、可塑剤；充填剤；老化防止剤などの配合剤が必要に応じて添加される。

#### 【0031】b) 薬物

この発明による経皮吸収製剤に使用される薬物は、抗狭心症薬の一つであるISDNである。ISDNの配合量は貼付層中に0.5~40重量%の範囲であり、この範囲内で粘着性基剤の組成により適宜決められる。ISDNの粘着性基剤に対する飽和溶解度は基剤の組成により変わる。ISDNをその飽和溶解度に可能な限り近い濃度で粘着性基剤中に相溶させ、結晶析出が起らないようにすることにより、ISDNの高い放出性が得られる。ただし、粘着性基剤中にISDNの結晶が析出しても、特に支障はない。

#### 【0032】c) 吸収促進剤

この発明による経皮吸収製剤では、吸収促進剤として乳酸を使用する。乳酸の好適な配合量は貼付層中に0.1~10重量%の範囲である。この配合量が0.1重量%未満であると、吸収促進作用が不十分である。また、この配合量が10重量%を超えると貼付部の刺激がやや大きくなると共に粘着性が低下する。乳酸の特に好ましい配合量は0.5~5重量%の範囲である。

【0033】吸収促進剤として乳酸を使用することにより、所期の薬効を発現させるに充分なISDNを皮膚を経て吸収せしめることができると共に、経皮吸収性が増大し、貼付面積の低減化が図られ、皮膚刺激を少なくす

ることが可能である。

【0034】ISDNの経皮吸収性をさらに向上させるために、乳酸に加えて別の吸収促進剤を併用してももちろん差支えない。

#### 【0035】d) 支持体

本経皮吸収製剤の支持体としては、柔軟であるが経皮吸収製剤に自己支持性を付与し、かつ貼付層中の薬物の揮散や移行を防止する役目を果たすものが使用される。支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑性酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが例示される。これら素材はたとえば単層のシートないしフィルムや2枚以上の積層体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布として使用してもよい。支持体としては、皮膚面に対して追従性を有する素材よりなるものが好適に用いられ、特にポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体とのラミネートフィルムなどが好ましい。支持体の厚みは500 $\mu$ m以下、好ましくは5~100 $\mu$ mである。

【0036】また、支持体と貼付層との接着性を良好ならしめるために、支持体にコロナ処理、プラズマ放電処理を施したり、アンカーコート剤を塗布するもある。

#### 【0037】e) 剥離紙

経皮吸収製剤は、使用時までその貼付層表面を保護するために通常はその貼付面に剥離紙を備えている。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートのフィルムをシリコン処理してなるものがよく用いられるが、これは限定的なものではない。剥離紙の厚みは1000 $\mu$ m以下、好ましくは30~200 $\mu$ mである。

#### 【0038】f) 調製法

この発明による経皮吸収製剤の製法としては、通常の粘着テープの製造方法が適用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、これ以外にもホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法などが用いられる。

【0039】この発明による経皮吸収製剤を溶剤塗工法で製造するには、たとえば、粘着性基剤、薬物および吸収促進剤、さらに必要に応じて配合剤を適当な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布・乾燥し、厚み10~200 $\mu$ mの貼付層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた貼付層を支持体に密着させてもよい。

【0040】貼付層の厚みは使用目的により異なるが、通常、10~200 $\mu$ mの範囲である。この厚みが10 $\mu$ mを下回ると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。厚みが200 $\mu$ mを上回ると支持体付近の貼付層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

#### 【0041】

【作用】この発明による経皮吸収製剤は、吸収促進剤として乳酸を用いたものであるため、所期の薬効を発現させるに充分な量のISDNを皮膚を経て吸収せしめることができると共に、吸収促進剤による皮膚刺激が低減せられる。

【0042】乳酸の皮膚に対する詳細な作用機序は、確たるものではないが、つぎのように考えられる。

【0043】吸収促進剤として乳酸を用いることにより、単位面積および単位時間当たりのISDNの放出量および皮膚内部へのISDNの移行性が極めて向上せられる。これは、上記物質が粘着性基剤の物性を変えると共に、皮膚内に浸透して角質層のバリア機能を減退させるためであると考えられる。その結果、粘着性基剤と皮膚の間のISDNの分配係数が変化し、あるいは、皮膚中におけるISDNの拡散速度が高められ、ISDNの放出量が向上すると共に、所要量のISDNが容易に皮膚を透過して体内循環系に吸収される。

【0044】そのため、従来のISDN含有経皮吸収製剤と比較して、同一面積の従来品よりも有効投与量の大きな経皮吸収製剤が得られる。換言すれば、従来品より小さい面積の経皮吸収製剤で従来品と同一の効果が得られる。

【0045】したがって、皮膚刺激に敏感な人においても紅斑を生じることが回避されるか、または紅斑の面積が縮小される。そして製剤の面積が小さくてすむため、貼付操作が容易である上に、貼付による違和感もない。

#### 【0046】

【実施例】つぎに、この発明を具体的に説明するために、この発明の一例を示す実施例およびこれとの比較を示す比較例をいくつか挙げ、さらに得られた各製剤の性能試験結果を示す。

#### 【0047】(a) 経皮吸収製剤の製造

##### 実施例1

##### i) アクリル系粘着性基剤の調製

アクリル酸-2-エチルヘキシル302.0g、ビニルピロリドン98.0gおよびヘキサメチレングリコールジメタクリレート80.0mg(全モノマーに対して0.02重量%)をセパラブルフラスコに仕込み、さらに酢酸エチル400.0gを加えて、モノマー濃度を50重量%に調整した。この溶液を窒素雰囲気下に温度60℃に加熱し、2gの過酸化ラウロイルをシクロヘキサン100gに溶解して成る重合開始剤溶液および酢酸エチル240gを少しずつ添加し、12時間にわたり重合反応を行なった。かくして、固形分濃度約35%を有するアクリル系粘着性基剤の酢酸エチル溶液を得た。

##### 【0048】ii) 貼付用配合物含有液の調製

得られた粘着性基剤溶液に、ISDNおよび乳酸の酢酸エチル溶液を、固形分(粘着性基剤、ISDNおよび乳酸の重量和)濃度が25%となるように、かつ、ISDN

Nおよび乳酸の固形分中濃度がそれぞれ15.5重量%および0.5重量%となるように加えて、液全体をディゾルバーにて均一に混合した。かくして、貼付用配合物を含有する塗工液を調製した。

##### 【0049】iii) 経皮吸収製剤の調製

厚さ38μmのポリエチレンテレフタレート(PET)をシリコン処理して成る剥離紙上に、工程ii)の調製液を塗布した後、60℃で30分間乾燥し、厚さ80μmの貼付層を形成した。ついで、PETとエチレン-酢酸ビニルの共重合体(PET-EVA)をラミネートして成る厚さ34μmの支持体のPET側を貼付層に密着させた。かくして、テープ状の経皮吸収製剤を調製した。

##### 【0050】実施例2~4

実施例1の工程ii)において、吸収促進剤としての乳酸の固形分中濃度を1.0重量%、2.0重量%および5.0重量%にそれぞれ調整した点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収製剤を調製した。

##### 【0051】実施例5

##### i) ゴム系粘着性基剤の調製

ゴム弾性体としてスチレン-イソプレン-スチレン・ブロック共重合体(シエル化学社製、カリフレックスTR1107)100重量部に対し、粘着付与剤として脂環族水素添加石油樹脂(荒川化学社製、アルコール-P90)140重量部、軟化剤としてポリブテン(日石化学社製、HV-300)25重量部をシクロヘキサン483.38重量部に溶解させて、固形分濃度35.41重量%を有するゴム系粘着性基剤のシクロヘキサン溶液を得た。

##### 【0052】ii) 貼付用配合物含有液の調製

ISDNおよび乳酸の固形分中濃度をそれぞれ5重量%と2重量%に調整した点を除いて、実施例1の工程ii)と同じ操作で、この実施例の工程i)の調製液から貼付用配合物を含有する塗工液を調製した。

##### 【0053】iii) 経皮吸収製剤の調製

実施例1の工程iii)と同じ操作により、シリコン処理PETより成る剥離紙上に貼付層を形成し、この層にPET-EVAより成る支持体を密着させて、テープ状の経皮吸収製剤を調製した。

##### 【0054】比較例1

実施例1の工程ii)において吸収促進剤である乳酸を用いない点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収製剤を調製した。

##### 【0055】比較例2

実施例1の工程ii)において吸収促進剤としてポリオキシエチレンラウリルエーテルを用いた点、および該吸収促進剤の固形分中濃度を5重量%に調整した点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収製剤を調製した。

##### 【0056】比較例3

実施例5の工程ii)において吸収促進剤である乳酸を用いない点を除いて、実施例5と同じ操作で経皮吸収製剤

を調製した。

【0057】(b) 経皮吸収製剤の性能評価

i) ウサギ皮膚移行性試験

実施例1～5および比較例1～3の各経皮吸収製剤について、試験1に示す手法によりウサギの皮膚に対するISDNの移行性試験を行なった。

【0058】試験1

日本白色種のウサギの脱毛した背部に経皮吸収製剤の試験片(面積 $10\text{cm}^2$ )を貼付し、24時間後これを剥離して回収した。回収試験片をメタノールで抽出処理し、経皮吸収製剤中のISDNの残存量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。経皮吸収製剤の当初のISDN量と試験後の残存量の差を24時間の皮膚移行量とした。繰り返し回数は各製剤毎に4回とした。

【0059】各回における測定値の総和を繰り返し回数4で割った平均値を各々の経皮吸収製剤の皮膚移行量とした。得られた結果を表1に示す。

【0060】表1から明らかなように、吸収促進剤として乳酸を用いた場合のISDNの移行量は、これを用いなかった場合および他の吸収促進剤を用いた場合に比べ、大幅に増加し、また乳酸の固形分中濃度に依存して増加することが認められる。

【0061】ii) ウサギ皮膚刺激性試験

実施例1～5および比較例1～3の各経皮吸収製剤につ

いて、試験2に示す手法によりウサギの皮膚に対する刺激性試験を行なった。

【0062】試験2

試験1と同じ手法で処理したウサギの背部皮膚に経皮吸収製剤を24時間貼付した後、剥離し、剥離直後および剥離1時間後の皮膚の紅斑状態を目視で観察した。なお、本試験において、浮腫および痂皮の形成は認められなかった。繰り返し回数は各製剤毎に4回とした。

【0063】紅斑の程度は下記の0～4の5段階の判定基準で評価した。

【0064】0…紅斑なし

1…かろうじて識別できる軽度の紅斑

2…明らかな紅斑

3…中程度の紅斑

4…深紅色の強い紅斑

各回における評点の総和を繰り返し回数4で割った平均値を各々の経皮吸収製剤の皮膚刺激指数とした。得られた評価結果をやはり表1に示す。

【0065】表1から明らかなように、吸収促進剤として乳酸を用いた場合のISDNの刺激性は、これを用いなかった場合および他の吸収促進剤を用いた場合に比べ、同等もしくは低いことが認められる。

【0066】

【表1】

	粘着剤組成	ISDN	吸収促進剤	ウサギ貼付試験	
				皮膚移行量	皮膚刺激性
実施例1	アクリル系	15.5%	乳酸 0.5 %	1.5 mg	1.50
実施例2	アクリル系	15.5%	乳酸 1.0 %	1.6 mg	1.50
実施例3	アクリル系	15.5%	乳酸 2.0 %	1.7 mg	1.50
実施例4	アクリル系	15.5%	乳酸 5.0 %	1.8 mg	1.75
実施例5	ゴム系	5.0%	乳酸 2.0 %	1.3 mg	1.50
比較例1	アクリル系	15.5%	—	0.7 mg	1.50
比較例2	アクリル系	15.5%	POELE 5.0 %	1.0 mg	2.00
比較例3	ゴム系	5.0%	—	0.6 mg	1.50

POBLE : ポリオキシエチレン라우リルエーテル

【0067】

【発明の効果】本発明による経皮吸収製剤は、吸収促進剤として乳酸を用いたものであるため、所期の薬効を発現させるに十分な量のISDNを皮膚を経て吸収せしめることができると共に、吸収促進剤による皮膚刺激を大

巾に低減することができる。

【0068】(a) こうした本発明の顕著な効果は、乳酸のつぎのような作用機序によるものと考えられる。

【0069】吸収促進剤として乳酸を用いることにより、単位面積および単位時間当たりのISDNの放出量

および皮膚内部へのISDNの移行性が極めて向上せられる。これは、上記物質が粘着性基剤の物性を変えると共に、皮膚内に浸透して角質層のバリアー機能を減退させるためである。その結果、粘着性基剤と皮膚の間のISDNの分配係数が変化し、あるいは、皮膚中におけるISDNの拡散速度が高められ、ISDNの放出量が向上すると共に、所要量のISDNが容易に皮膚を透過して体内循環器系に吸収される。

【0070】そのため、従来のISDN含有経皮吸収製剤と比較して、同一面積の従来品よりも有効投与量の大きな経皮吸収製剤を得ることができる。換言すれば、従来品より小さい面積の経皮吸収製剤で従来品と同一の効果をを得ることができる。

【0071】(b) 皮膚刺激の低減については、乳酸は上記の如く優れた経皮透過促進効果を示す物質であるので、ISDN投与に必要な貼付面積が小さくてすみ、長期使用に際して皮膚のダメージが少ない。

【0072】また、上記のように小さい面積の経皮吸収製剤で十分な薬効が得られるため、皮膚刺激に敏感な人

においても紅斑を生じることが回避されるか、または紅斑の面積が可及的に縮小せられる。そしてこのように経皮吸収製剤が小面積ですむため、貼付操作を容易に成し得る上に、貼付による違和感も少なくすることができる。

【0073】(c) さらに、乳酸の使用により、上記の如く所期の薬効を発現させるのに充分な量のISDNが容易に経皮的に吸収されるため、従来のように大量のISDNを貼付層に含有させる必要がない。

【0074】また、乳酸の使用により、有効血中濃度を長時間にわたって維持することができ、薬物のバイオアベイラビリティを高めることができる。

【0075】また、乳酸はISDNを変性させることがなく、粘着性基剤との相溶性にも優れかつISDNと粘着性基剤との相溶性に変化を与えないため、経皮吸収製剤表面から薬物が析出することもない。

【0076】(d) かくして、本発明の経皮吸収製剤によれば、吸収促進剤として乳酸を用いるので、上記の如き特有の顕著な効果が発揮せられる。